

PTO 2008-????

Japanese Koho Patent Publication No. S45-17402, published June 16, 1970;

Application No. S41-5255, filed January 31, 1966; Inventors: Gwen Dingwen, Einar Steinhagen; Assignee: Incentive Research Development AV

METHOD OF INTRODUCING DEUTERIUM INTO ORGANIC COMPOUNDS

1. Title of Invention

Method of Introducing Deuterium into Organic Compounds

Detailed Explanation of Invention

Until now, several methods of synthesizing organic compounds including heavy hydrogen have been known, but a general method of manufacturing various organic compounds that include a high content of heavy hydrogen is so far unknown. In the methods of Prior Art, in many low molecular weight compounds, it was possible to replace hydrogen completely with deuterium, but in high molecular compounds it was impossible to accomplish a complete replacement directly. This invention concerns a general method that enables the replacement of light hydrogen with a heavy hydrogen isotope in numerous organic compounds including high molecular weight compounds. This new method can be used to manufacture heavy hydrogen containing compounds on a small scale experimentally and, moreover, it can be used for manufacturing on an industrial scale.

By complying with this invention, immediate substitution of light hydrogen with deuterium is possible using appropriate sources of heavy hydrogen (e.g., deuterium).

In the initial attempts at substituting light hydrogen with deuterium, organic compounds were treated with heavy water in the presence of an alkali and platinum catalyst. This method can achieve the replacement of mobile hydrogen atoms but it cannot achieve a complete substitution of all hydrogen atoms in a high molecular compound.

The authors of this invention learned that to carry out a complete substitution, it is necessary to further add a reaction catalyst (referred to here as a promoter).

The method of this invention is characterized in that, in the course of a direct substitution reaction that occurs between an organic compound that contains light hydrogen and a source of heavy hydrogen, such as deuterium oxide, in the presence of an alkaline metal deuterioxide and a reduced Adams catalyst ($\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), deuterium peroxide is added as the reaction promoter.

The method of this invention can be used to manufacture, for example, a completely deuterated aliphatic acid, dicarboxylic acid, ketone, alcohol, and a variety of hydrocarbons; therefore, it has broad applicability. This method can be used to produce deuterium-containing compounds with a high degree of isotope purity (99% or more), and this degree of isotope purity is limited only by the degree of isotope purity of the deuterium source.

In the presence of deuterium peroxide and a metal catalyst (Adams platinum catalyst, etc.) the starting compound (an organic compound that contains light hydrogen) is heated in a solution of alkaline deuteroxide in deuterium oxide. This heating is carried out in a tightly sealed container and accompanied by shaking and mixing. A deuterated compound is separated from the resulting reaction mix by conventional methods and can be regenerated into an active form. The alkaline base metal also can be recovered as needed.

Regarding the amount that can be substituted in a one-time operation, a few factors are important: temperature, the relative amount of catalyst, heating time, etc. The properties of the metal catalyst and the structure of the organic compound are also of importance.

Research concerning the kind of metal catalyst resulted in the finding that when the platinum oxide catalyst well known under the name Adams catalyst reduces ($\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) suspended in D_2O by means of deuterium gas, the product is very active as a deuterium reduction type, and therefore it is clear that it can be used as the catalyst in this invention. The alkaline deuteroxide and deuterium peroxide can be produced by a reaction between a metal peroxide and deuterium oxide. Then it is advantageous to use granular sodium peroxide. In the reaction of sodium peroxide and heavy water, equivalent amounts each of sodium deuteroxide (alkaline catalyst) and deuterium peroxide (promoter) are formed, but of course the weight ratio between the base catalyst and the promoter can be changed.

In the event that a small amount of perdeuterated organic compound is produced, a reaction tube made of thick hard glass, such as Pyrex, can be used, but this tube must be used only once. In the event of large-scale production a heating pressure-vessel with inert interior is needed. In the event of the previously mentioned glass reaction tube, the tube inside a thermostat-equipped oven must be placed on an efficient shaking mixer; and for large-scale operation, an appropriate apparatus must be provided to ensure effective mixing.

Next we will explain the production of various perdeuterated compounds by the method of this invention. In implementing this method, attention must be paid to the fact that the isotopes must not be diluted. In the examples, parts are parts by weight.

Example 1. Production of perdeuterated octadecanoic acid

(A) Preparing the metal catalyst

24.5 parts Adams catalyst ($\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) and 100 parts heavy water (99.78% D_2O manufactured by Norsk Hydro) are placed in a reactor. After the air is expelled by vacuum, gaseous deuterium is introduced, and the container is shaken until all of the platinum oxide is reduced.

(B) Preparing alkaline catalyst and promoter

15.5 parts granular sodium oxide (analytical grade Na_2O_3 produced by Merck Co.) was carefully added in small increments to 1000 parts heavy water while cooling. The solution thus obtained theoretically includes 16.4 parts sodium deuteroxide and 7.2 parts deuterium peroxide that are used as the alkaline catalyst and promoter, respectively.

Exchange Reaction

In the reactor into which was placed said platinum catalyst reduced by deuterium were added successively 57 parts n-octadecanoic acid (stearic acid,) a solution of alkaline catalyst and promoter and 400 parts of heavy water and, once the entirety was cooled with dry ice, the air was expelled with vacuum and the container was sealed tight.

This vessel was heated to 240°C, and this temperature was maintained for 28 hours with vigorous agitation. After it had been cooled, the vessel was opened, and the resulting non-uniform mixture was stirred until it became uniform. The water was removed by evaporation at room temperature (a mixture of H₂O and D₂O.)

Another 1500 parts heavy water was added to the dry powder residue in the reactor, air was removed and the vessel tightly sealed. The second exchange reaction was carried out under the same conditions as the first one. Water was removed by evaporation, and upon acidifying with diluted hydrochloric acid, the organic phase was extracted with ether. The crude product thus obtained underwent chromatography in a silicic acid column.

Thus, 57 parts perdeuterated octadecanoic acid were obtained (90% of the theoretical quantity.) From the results of a mass-spectrographic analysis of the methyl ester thereof it was clear that this acid had more than 98% isotope purity.

A summary of the above-mentioned synthesis method would be as follows.

Table 1

第 1 表

化 合 物	M	分子 割合	重 量 部
CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -COOH	284.468	2	57
↓ D ₂ O	20.028	1500	3000
Pt ₂ O · H ₂ O*	2432.46	1	24.5
Pt	195.09	1	(19.5)
Na ₂ O ₂ *	77.994	2	15.5
NaOD	41.011	4	(16.4)
↓ D ₂ O ₂	36.028	2	(7.2)
OD ₂ -(CD ₂) ₁₆ -COOH	319.678	2	(63.8) 57

Columns [left to right]

Compounds; M; molecular content; weight parts

In the above-mentioned Table 1 and the following table, M denotes molecular weight, molecular content denotes the ratio of molecular weight.

The entire reaction time is 56 hours. The raw materials used for the catalyst and the promoter are designated with an asterisk. In the weight parts column, the numbers that are not in parentheses are the numbers that were actually used. The numbers in parentheses are theoretical values.

Example 2. Preparing perdeuterated camphor

Camphor includes 3 perdeuterated methyl groups, and it is difficult to substitute their hydrogen atoms. In order to show that the method of this invention is effective in cases where such substitution is difficult, we carried out hydrogen – deuterium substitution immediately in a single operation. In this case, the reaction product was extracted from the reaction mixture by anhydrous ether. Based on this method 62 parts deuterated products was received from 60.8 parts camphor. Based on the analytical results obtained by means of gas chromatography it was clear that the product did not contain any byproducts. According to mass spectrometry the isoprenoid compounds included molecules $C_{10}D_{16}O$, but it was clear that $C_{10}H_4D_{12}O$ accounted for most of it. The complete substitution rate in this single operation was 78% (based on mass spectrography).

A summary of the above synthesis method would be as follows.

Table 2

第 2 表

化 合 物	M	分子 割合	重 量 部
$C_{10}H_{18}O$	152.228	4	60.8
D_2O	20.028	1000	2000
$PI O_2 \cdot H_2O^*$	245.246	1	24.5
PI	195.09	1	(19.5)
$Na_2O_2^*$	77.994	2	15.5
$NaOD$	41.011	4	(16.4)
D_2O_2	36.028	2	(7.2)
$C_{10}D_{10}O$ + ジューテリウム 含量の低い類似 物	168.324	4	(67.2) 62

Columns [left to right]

Compounds; M; molecular content; weight parts

[In the left-hand column]

$C_{10}D_{10}O$ + analogues with low deuterium content

Example 3

Preparing perdeuterated anthracene

The synthesis was carried out under the same conditions as the in the above examples. In the event of anthracene, hydrogen atoms are easy to substitute and a fully deuterated product is obtained within one operation. To separate the target compound from the mixture obtained from the exchange reaction, water was evaporated (H_2O_2 , HDO, D_2O) whereupon it was extracted with dry benzene. Then the light yellow extract was condensed by evaporating at room temperature and the target polycyclic hydrocarbon

was precipitated. Thus from 53.4 parts anthracene, 48 parts (85%) high isotope purity (>99% based on mass-spectrography) perdeuterated anthracene was obtained.

A summary of the above synthesis method would be as follows.

Table 3

第 3 表

化 合 物	M	分子割合	重 量 部
$C_{14}H_{10}$	178.220	3	53.4
D_2O	20.028	1000	2000
$PtO \cdot H_2O^*$	245.246	1	24.5
Pt	195.09	1	(19.5)
$Na_2O_2^*$	77.994	2	15.5
NaOD	41.011	4	(16.4)
D_2O_2	36.028	2	(7.2)
$C_{14}D_{10}$	188.280	3	(56.4) 48

Columns [left to right]

Compounds; M; molecular content; weight parts

A summary of the actual configuration of the embodiment of this invention is as follows.

1. In a method wherein in the presence of alkaline metal perdeuteroxide and a reduced Adams catalyst ($PtO_2 \cdot H_2O$) organic compounds that lend themselves to deuteration, having hydrogen atoms that include hydrogen atoms that can be substituted with deuterium are reacted with heavy water as the source of deuterium and said organic compounds are deuterated, - an improved deuteration method characterized in that it is implemented in the presence of deuterium peroxide as the deuteration reaction promoter.
2. The method under Item 1 wherein sodium peroxide (Na_2O_2) is added to react with heavy water (D_2O) to form an alkali (NaOD) and the promoter (D_2O_2).
3. The method of items 1 - 2 wherein the reaction is carried out in a tightly sealed vessel under vigorous shaking and heating.
4. The method of any of the above-mentioned items wherein a metal catalyst is used that is prepared by reducing the Adams catalyst ($PtO_2 \cdot H_2O$) suspended in heavy water with deuterium.

Claims

1 In a method wherein in the presence of alkaline metal perdeuteroxide and a reduced Adams catalyst ($PtO_2 \cdot H_2O$) organic compounds that lend themselves to deuteration, having hydrogen atoms that include hydrogen atoms that can be substituted with deuterium are reacted with heavy water as the source of deuterium and said organic

compounds are deuterated, - an improved deuteration method characterized in that it is implemented in the presence of deuterium peroxide as the deuteration reaction promoter.

United States Patent and Trademark Office

Translations Branch

Irina Knizhnik

January 18, 2008

D1

F-1562

⑨日本分類

日本国特許庁

⑩特許出願公告

16 A 0

16 B 61

16 D 311

16 D 51

13(9)G 33

136 E 1

⑩特許公報

昭45-17402

④公告 昭和45年(1970)6月16日

発明の数 1

(全4頁)

1

2

⑨有機化合物にジューテリウムを導入する方法

⑪特 願 昭41-5255

⑫出 願 昭41(1966)1月31日

優先権主張 ⑬1965年2月1日⑭スウェーデン国⑮1280/65

⑯発 明 者 グエン・デイン・グエン

スウェーデン国ミヨルンダール・ハ
ゴケルスカータン30アー同 エイナル・アウグスト・ステン
ハーゲンスウェーデン国ミヨルンダール・イ
ンリガレガータン7⑰出 願 人 インセンティブ・リサーチ・デイ
ベロツブメント・アクチエボラー
グスウェーデン国プロフマ11・ラン
ハマルスグエーグ21

代 表 者 ラルフ・ゲー・エルヴァール

代 理 人 弁理士 山下白

発明の詳細な説明

これまで、重水素を含む有機化合物の合成方法はいくつか知られているが、高い含有量で重水素を含む各種の有機化合物を製造する一般的な方法は、まだ知られていない。これまでの方法では、低分子量の化合物多数について、水素をジューテリウムで完全に置換することだけではできたが、高分子量の化合物について、直接にそして完全に置換することはできなかった。

本発明は、高分子量の化合物を包含する多数の有機化合物について、軽い水素を重い水素の同位元素で置換することができる一般的な方法に関するものである。この新規な方法は、実験用の重水素含有化合物を小規模に製造するのに用いることができるだけでなく、また工業的規模での製造にも用いることができる。

本発明に従うと、適当な重水素供給源(たとえ

ば酸化ジューテリウム)を用い、有機化合物中の軽水素をジューテリウムにより直接交換することができる。

軽水素をジューテリウムで置換する最初の試み5では、有機化合物を、アルカリおよび白金触媒の存在下、重水で処理した。この方法では、特に易動性の水素原子の置換は可能であるが、高分子量の化合物中の水素原子全部を完全に交換することはできない。

本発明者は、完全に交換を行うにはさらに反応用触媒(ここでは促進剤という)を加えなければならないということを知った。

本発明の方法はアルカリ金属ジューテロキシドおよび還元したアダムス触媒($PtO_2 \cdot H_2O$)の存在下、軽水素を含む有機化合物と、酸化ジューテリウムのような重水素供給源との間で直接的交換反応を行わせる際に、反応促進剤として過酸化ジューテリウムを添加することを特徴とするものである。

20 本発明の方法は、たとえば完全にジューテリウム化した(パージューテリウム化)脂肪酸、ジカルボン酸、ケトン、アルコール、種々の炭化水素の製造に用いることができ、したがって広い利用性を有している。この方法は、高い同位元素純度(99%以上)のジューテリウム含有化合物の製造に用いられ、この同位元素純度は、ジューテリウム供給源の同位元素純度だけによつて制限を受ける。次に、この交換反応に用いる一般的な方法を簡単に説明する。

30 最初の化合物(軽水素を含む有機化合物)を、過酸化ジューテリウムおよび金属触媒(アダムス白金触媒など)の存在下、アルカリ-ジューテロキシドを酸化ジューテリウムに溶かした溶液中で加熱する。この加熱は、密閉容器中で振りまぜながら行う。そして生じた反応混合物から常用の方法によつてジューテリウム化合物を単離する。また金属触媒は回収して、活性形に再生することができる。必要に応じ、アルカリ塩基金属もまた

3

回収することができる。

1回の操作で交換しうる量に関しては、温度、触媒の相対量および加熱時間などいくつかの因子が重要になる。金属触媒の性質および有機化合物の構造もまた重要である。

金属触媒数種について研究した結果、アダムス触媒としてよく知られている酸化白金触媒が D_2O に懸濁した $(PtO_2 \cdot H_2O)$ をジューテリウムガスで還元することによつて得られるジューテリウム還元型として非常に活性なので、本発明の触媒として使用できることがわかった。

アルカリジューテロキシドと過酸化ジューテリウムとは、金属の過酸化化物と酸化ジューテリウムとの反応によつて製造することができる。この際、粒状過酸化ナトリウムを用いるのが有利である。過酸化ナトリウムと重水との反応では、ナトリウムジューテロキシド(アルカリ触媒)と過酸化ジューテリウム(促進剤)とが当量ずつ形成されるが、塩基性触媒と促進剤との間の量的関係はもちろん変えることができる。

パージューテリウム有機化合物を少量製造する場合には、バイレックス(Pyrex)のような硬質ガラスの肉厚反応管を用いることができるが、この管は1回だけしか用いてはならない。大規模に製造する場合には、不活性な内面をもつた加熱高圧容器が必要である。前記のガラス製反応管の場合は、サーモスタット付炉中の管を効果的な振りまぜ機上に置き、大規模に行う場合は、反応容器の内容物を効果的にかきまぜるための適当な装置を備えることが必要である。

次に実施例によつて、本発明の方法で各種のパージューテリウム化合物を製造することを説明する。この方法を行うにあつては、同位元素が希釈しないように注意しなければならない。この例において、部は重量によるものである。

例 1 パージューテリオオクタデカン酸の製造

(A) 金属触媒の調製

アダムス触媒($PtO_2 \cdot H_2O$) 24.5部と重水〔ノルスク・ハイドロ(Norsk Hydro)製99.78% D_2O] 100部とを反応容器に入れる。真空により空気を排除した後、ジューテリウムガスを導入し、酸化白金が完全に還元されるまで容器を振動させる。

(B) アルカリ触媒と促進剤の調製

粒状過酸化ナトリウム(メルク社製分析用

4

Na_2O_2) 15.5部を少量ずつ慎重に重水1000部の中へ冷却しながら添加する。このようにして得られる溶液は、理論的にナトリウムジューテロキシド16.4部と過酸化ジューテリウム7.2部を含有し、それぞれアルカリ触媒および促進剤として用いられる。

(C) 交換反応

ジューテリウムで還元した上記の白金金属触媒を入れた反応容器中に、 n -オクタデカン酸(ステアリン酸) 57部と、アルカリ触媒および促進剤の溶液と、重水400部とを順々に加え、全体をドライアイスで冷却した後、排気により空気を除き、容器を溶接密閉する。

この容器を240℃に加熱し、激しくかきまぜながら、この温度に28時間維持する。冷却後、容器を開放し、生じた不均質性混合物を、これが均質になるまでかきまぜる。水(H_2O とHDOと D_2O の混合物)は、室温において蒸発除去する。

反応容器中の乾燥粉末状残留物に、さらに重水1500部を加え、排気した後容器を密閉する。この第2の交換反応は第1の場合と同じ条件のもとで行う。水を蒸発除去し、希塩酸で酸性にした後、有機相をエーテルで抽出する。このようにして得た粗製生成物をけい酸カラムを用いるクロマトグラフィーにかける。

このようにして、パージューテリオオクタデカン酸57部(理論量の90%)が得られる。このメチルエステルを質量分光分析にかけた結果、この酸は98%以上の同位元素純度をもつことがわかった。

以上の合成法をまとめると次のようになる。

第 1 表

化 合 物	M	分子 割合	重 量 部
$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10} - \text{COOH}$	284.468	2	57
\downarrow D_2O	20.028	1500	3000
$\text{Pt}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}^*$	245.246	1	24.5
Pt	195.09	1	(19.5)
Na_2O_2^*	77.994	2	15.5
NaOD	41.011	4	(16.4)
\downarrow D_2O_2	36.028	2	(7.2)
$\text{CD}_3 - (\text{CD}_2)_{10} - \text{COOH}$	319.678	2	(63.8)57

上記の第1表および以下の表において、Mは分子量を表わし、分子割合は分子量の比率を表わす。

全体の反応時間は56時間である。触媒および促進剤用の原料は、星印を付したものである。なお、重量部の欄中、かつこで示されていない数字は実際に使用した量を表わし、またかつこ内の数字は理論値である。

例 2 パージューテリオしよのうの製造

しよのうは、3個のメチル基をもっているが、その水素原子は交換するのが困難である。このような交換困難な場合において本発明の方法が効果的であるということを示すために、ただ1回だけ*

*水素-ジューテリウム交換を行なった。この場合、反応生成物は、反応混合物から無水のエーテルによつて抽出した。そして、この方法により、しよのう60.8部からジューテリウム化生成物62部が得られた。ガスクロマトグラフィーによる分析の結果、このものは副生物を含んでいないことがわかった。質量分光分析により、このイソプレノイド化合物中には、分子 $\text{C}_{10}\text{D}_{10}\text{O}$ が存在するが、 $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{D}_{12}\text{O}$ が最も多量に存在することがわかった。この1回の操作での全交換率は約78% (質量分光による)であつた。

以上の合成法をまとめると次のようになる。

第 2 表

化 合 物	M	分子 割合	重 量 部
$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$	152.228	4	60.8
\downarrow D_2O	20.028	1000	2000
$\text{Pt}_2\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}^*$	245.246	1	24.5
Pt	195.09	1	(19.5)
Na_2O_2^*	77.994	2	15.5
NaOD	41.011	4	(16.4)
\downarrow D_2O_2	36.028	2	(7.2)
$\text{C}_{10}\text{D}_{10}\text{O} + \text{ジューテリウム}$ 含量の低い類似物	168.324	4	(67.2)62

例 3 パージューテリオアントラセンの製造

*う。アントラセンの場合は、水素原子が交換しや前記の各例と同じような条件のもとで合成を行なすく、1回の操作で完全にジューテリウム化した

生成物が得られる。この交換反応により得た混合物から目的化合物を分離するには、水 (H_2O , HDO , D_2O) を蒸発除去した後、乾燥ベンゼンで抽出する。次にこの明黄色抽出液を室温で蒸発することによつて濃縮し、次いでヘプタンを加えて、目的とするジューテリウム化多環式炭化水素*

*を沈殿させる。このようにして、アントラセン 53.4部から高い同位元素純度 (質量分光分析により $>99\%$) をもつパージューテリオアントラセン 48部 (85%) が得られる。

5 以上の合成法をまとめると次表のようになる。

第 3 表

化 合 物	M	分子割合	重 量 部
$C_{14}H_{10}$	178.220	3	53.4
D_2O	20.028	1000	2000
$PtO \cdot H_2O^*$	245.246	1	24.5
Pt	195.09	1	(19.5)
$Na_2O_2^*$	77.994	2	15.5
$NaOD$	41.011	4	(16.4)
D_2O_2	36.028	2	(7.2)
$C_{14}D_{10}$	188.280	3	(56.4)48

本発明の実施の態様を要約すると次のようになる。

- 1 アルカリ金属ジューテロキシドおよび還元されたアダマス触媒 ($PtO_2 \cdot H_2O$) の存在下で、ジューテリウムで置換できる水素原子を含む水素原子を持つジューテリウム化できる有機化合物をジューテリウム供給源としての重水と反応させて前記有機化合物をジューテリウム化する方法において、このジューテリウム化反応を促進剤としての過酸化ジューテリウムの存在下で実施することを特徴とする、改良されたジューテリウム化方法。
- 2 重水 (D_2O) と反応させてアルカリ ($NaOD$) と促進剤 (D_2O_2) とを形成させるために過酸化ナトリウム (Na_2O_2) を添加する前記1項の方法。
- 3 反応を、密閉反応容器中で加熱下、激しく振

* りまぜながら行う前記1~2項の方法。

- 4 重水中に懸濁したアダマス触媒 ($PtO_2 \cdot H_2O$) を、ジューテリウムで還元することにより製造した金属触媒を用いる、前記各項の中のいずれかの方法。

特許請求の範囲

- 1 アルカリ金属ジューテロキシドおよび還元したアダマス触媒 ($PtO_2 \cdot H_2O$) の存在下で、ジューテリウムで置換できる水素原子を含む水素原子を持つジューテリウム化できる有機化合物をジューテリウム供給源としての重水と反応させて前記有機化合物をジューテリウム化する方法において、このジューテリウム化反応を促進剤としての過酸化ジューテリウムの存在下で実施することを特徴とする、改良されたジューテリウム化方法。

*